

Роль микроРНК в оценке сердечно-сосудистого риска у пациентов с семейной гиперхолестеринемией

Михайлина В. И.¹, Киселева А. В.¹, Куценко В. А.¹, Мешков А. Н.^{1,2}, Драпкина О. М.¹

¹ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России.

Москва; ²ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова" Минздрава России. Москва, Россия

Наиболее распространенной наследственной формой дислипидемии и основной причиной преждевременных сердечно-сосудистых заболеваний является семейная гиперхолестеринемия. Это заболевание характеризуется высоким уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности и, как следствие, ранним развитием коронарного атеросклероза и ишемической болезни сердца. Современные исследования все чаще фокусируются на роли малых некодирующих рибонуклеиновых кислот (РНК), в частности микроРНК, в регуляции липидного метаболизма и развитии атеросклеротических изменений. Цель настоящего обзора — проанализировать недавно опубликованные исследования, описывающие потенциальную роль микроРНК в оценке сердечно-сосудистого риска у пациентов с семейной гиперхолестеринемией.

Ключевые слова: микроРНК, семейная гиперхолестеринемия, атеросклероз, холестерин липопротеинов низкой плотности, *LDLR*, ишемическая болезнь сердца.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 13/05-2025

Рецензия получена 08/06-2025

Принята к публикации 18/06-2025



Для цитирования: Михайлина В. И., Киселева А. В., Куценко В. А., Мешков А. Н., Драпкина О. М. Роль микроРНК в оценке сердечно-сосудистого риска у пациентов с семейной гиперхолестеринемией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2025;24(6):4448. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4448. EDN: DQMUJS

Role of microRNA in assessing cardiovascular risk in patients with familial hypercholesterolemia

Mikhailina V. I.¹, Kiseleva A. V.¹, Kutsenko V. A.¹, Meshkov A. N.^{1,2}, Drapkina O. M.¹

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²Chazov National Medical Research Center of Cardiology. Moscow, Russia

The most common inherited form of dyslipidemia and the main cause of premature cardiovascular disease is familial hypercholesterolemia. This disease is characterized by high levels of low-density lipoprotein cholesterol and, as a consequence, early coronary atherosclerosis and coronary artery disease. Modern research increasingly focuses on the role of small non-coding ribonucleic acids (RNA), in particular microRNA, in the regulation of lipid metabolism and the development of atherosclerotic changes. The aim of this review was to analyze recently published studies describing the potential role of microRNA in assessing cardiovascular risk in patients with familial hypercholesterolemia.

Keywords: microRNA, familial hypercholesterolemia, atherosclerosis, low-density lipoprotein cholesterol, *LDLR*, coronary artery disease.

Relationships and Activities: none.

Mikhailina V. I.* ORCID: 0000-0002-5375-7328, Kiseleva A. V. ORCID: 0000-0003-4765-8021, Kutsenko V. A. ORCID: 0000-0001-9844-

3122, Meshkov A. N. ORCID: 0000-0001-5989-6233, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:
spandex2007@mail.ru

Received: 13/05-2025

Revision Received: 08/06-2025

Accepted: 18/06-2025

For citation: Mikhailina V. I., Kiseleva A. V., Kutsenko V. A., Meshkov A. N., Drapkina O. M. Role of microRNA in assessing cardiovascular risk in patients with familial hypercholesterolemia. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2025;24(6):4448. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4448. EDN: DQMUJS

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: spandex2007@mail.ru

[Михайлина В. И.* — м.н.с. отдела персонализированной диагностики, терапии и профилактики атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний Института персонализированной терапии и профилактики, ORCID: 0000-0002-5375-7328, Киселева А. В. — к.б.н., в.н.с., руководитель лаборатории молекулярной генетики Института персонализированной терапии и профилактики, ORCID: 0000-0003-4765-8021, Куценко В. А. — к.ф.-м.н., с.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, лаборатория биостатистики, ORCID: 0000-0001-9844-3122, Мешков А. Н. — д.м.н., руководитель Института персонализированной терапии и профилактики, помощник генерального директора по научной и клинической работе, ORCID: 0000-0001-5989-6233, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

АССЗ — атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, ИБС — ишемическая болезнь сердца, кПЦР — количественная полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией (qRT-PCR), ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, микроРНК — малые некодирующие молекулы рибонуклеиновой кислоты, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, СПВ — скорость пульсовой волны ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХС — холестерин, HeFH — гетерозиготная форма СГХС, HoFH — гомозиготная форма СГХС, *LDLR-defective* — вариант гена *LDLR*, приводящий к частичной потере функции белка, *LDLR-null* — вариант гена *LDLR*, приводящий к полной потере функции белка.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Лица с диагнозом семейная гиперхолестеринемия относятся к категории высокого или очень высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний.
- МикроРНК (малые некодирующие молекулы рибонуклеиновой кислоты) участвуют во всех этапах атерогенеза: от эндотелиальной дисфункции до разрыва бляшки.

Что добавляют результаты исследования?

- Исследования, посвященные анализу уровней экспрессии различных микроРНК у пациентов с семейной гиперхолестеринемией, сильно различаются методологически, что затрудняет сравнение полученных результатов между собой.
- Основными различиями между исследованиями являются группы сравнения, тип биологического материала, метод определения микроРНК, статистический анализ полученных данных.

Key messages

What is already known about the subject?

- Individuals diagnosed with familial hypercholesterolemia are classified as having a high or very high risk of cardiovascular disease.
- MicroRNA (small non-coding ribonucleic acids) are involved in all stages of atherogenesis — from endothelial dysfunction to plaque rupture.

What might this study add?

- Studies on the analysis of expression levels of various microRNAs in patients with familial hypercholesterolemia differ greatly methodologically, which makes it difficult to compare the results obtained with each other.
- The main differences between the studies are the comparison groups, the type of biological material, the method for determining microRNAs, and the statistical analysis of the data obtained.

Введение

Одно из самых распространённых моногенных заболеваний человека — семейная гиперхолестеринемия (СГХС), гетерозиготная форма (HeFH). Согласно данным исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации), частота заболевания составляет 1 на 173 человека [1]. Гомозиготная форма (HoFH) СГХС встречается значительно реже — предположительно 1 на 200–300 тыс. человек [2]. В большинстве случаев СГХС имеет аутосомно-кодминантный тип наследования [3]. Причиной заболевания в большинстве случаев является наличие патогенного или вероятно-патогенного варианта в генах *LDLR*, *APOB*, *PCSK9* [1]. Кроме того, заболевание может быть детерминировано не только редким вариантом, определяющим функцию белка, но и наличием нескольких полиморфизмов в разных генах, каждый из которых оказывает умеренное влияние на функцию белка [4].

Типичный фенотип больного СГХС — это высокий уровень холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛНП) с рождения и, как следствие, раннее развитие коронарного атеросклероза и ишемической болезни сердца (ИБС). Лица с диагнозом СГХС относятся к категории высокого или очень высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), целевой уровень ХС ЛНП <1,8

или 1,4 ммоль/л, соответственно [5]. Для достижения целевых значений ХС ЛНП необходима гиполипидемическая терапия высокой интенсивности: статины в максимальной дозе, эзетимиб, ингибиторы PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9), а также бемпедоевая кислота — при непереносимости статинов или их неэффективности [6]. Кроме того, возможно проведение плазмафереза, плазмасорбции пациентам с HoFH и HeFH — при отсутствии возможности эффективного медикаментозного снижения выраженной гиперхолестеринемии и наличия дополнительных факторов риска ССЗ [5, 7]. Без лечения у пациентов с СГХС может развиваться тяжелая ИБС. По данным глобального регистра Европейского общества атеросклероза (FHSC, EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration) распространенность ИБС составила 17,4%, и у мужчин она встречалась приблизительно в 2 раза чаще, чем у женщин [8]. Известно, что СГХС может быть выявлена при дебюте ИБС. Улучшение ранней диагностики СГХС во всем мире позволит существенно снизить смертность от сердечно-сосудистых осложнений. Весьма актуален поиск новых биомаркеров заболевания для повышения качества скрининга новых пациентов. Важной задачей остается точная стратификация риска ССЗ у больных СГХС.

МикроРНК — это малые некодирующие молекулы рибонуклеиновой кислоты (длиной 18-24 нуклеотидов), посттранскрипционно регулирующие экспрессию генов [9]. Внеклеточные микроРНК защищены от деградации в кровотоке за счет включения в микровезикулы или экзосомы, а также за счет связи с липопротеинами высокой плотности (ЛВП) или комплексом AGO2 (Argonaute 2) [10]. МикроРНК можно выделить из различного биологического материала человека, например, цельной крови, сыворотки, плазмы, слюны, мочи или спинномозговой жидкости [11]. В последние годы все чаще проводятся исследования, в которых изучается влияние микроРНК на липидный обмен и атеросклероз [12]. Определенные микроРНК участвуют во всех этапах атерогенеза: от эндотелиальной дисфункции до разрыва бляшки [13].

Цель обзора — проанализировать результаты недавно опубликованных исследований, описывающих потенциальную роль микроРНК в оценке сердечно-сосудистого риска у пациентов с СГХС.

Методология исследования

Поиск литературных источников включал запросы в системах индексирования научных публикаций (Google Scholar, PubMed, eLIBRARY) по заголовкам, аннотациям и ключевым словам: "microRNA+familial hypercholesterolemia"/"microRNA+FH"/"микроРНК+СГХС". В обзор были включены только оригинальные исследования, в которых представлен анализ экспрессии микроРНК у пациентов с СГХС за последние 10 лет. Критерии включения: оригинальные исследования, проведенные на людях; анализ экспрессии микроРНК у пациентов с подтвержденным диагнозом СГХС; наличие контрольной группы для сравнения. Критерии невключения: исследования с участием пациентов <18 лет; обзоры литературы, метаанализы и методические статьи; исследования *in vitro* или на животных моделях; работы без полнотекстового доступа; исследования, анализирующие микроРНК в контексте других липидных нарушений без отдельного анализа подгруппы СГХС; дублирующие публикации или исследования с недостаточным описанием методологии.

Результаты

Согласно анализу литературных источников, было отобрано 8 статей, посвященных исследованию экспрессии микроРНК у пациентов с СГХС (таблица 1). Размер выборок варьировался от 12 до 124 участников. В качестве биологического материала плазма использовалась в 4 исследованиях [14-17]. Другие типы биологического материала использовались только в одном из исследований: цельная кровь [18], сыворотка [19], гладкомышечные клетки коронарных артерий, микровезикулы

и экзосомы плазмы [16], высвобождаемые гладкомышечными клетками коронарных артерий [14], внеклеточные везикулы плазмы (экзосомы, эктосомы, апоптотические тельца) [20], липопротеины высокой плотности (ЛВП) плазмы крови [21].

Большинство из рассматриваемых работ были проведены с помощью количественной полимеразной цепной реакции (кПЦР) в режиме реального времени с обратной транскрипцией [14-18, 21], в двух использовалось секвенирование следующего поколения (NGS) [18, 20] и микрочипы [15, 19]. Количество изучаемых с помощью кПЦР микроРНК варьировалось от 2 до 30.

В 7 из 8 включенных в анализ исследований пациенты с СГХС имели гетерозиготную форму заболевания [14-17, 19-21], в двух из них также были пациенты с гомозиготной формой СГХС [17, 19]. В одном исследовании было 2 группы сравнения: пациенты с гомозиготной формой СГХС и здоровые участники [18]. В 6 из 8 исследований была включена группа из здоровых участников [14, 16, 18-20].

Всего суммарно в 8 исследованиях было изучено 73 разных микроРНК, только 14 из них были представлены в более чем одном исследовании (таблица 2). Наиболее часто встречалась miR-122 — в 5 исследованиях, miR-21 и miR-92a — в 3. Из 14 микроРНК по 6 не было получено значимых различий в обоих исследованиях: miR-146a-5p, miR-17-5p, miR-21-5p, miR-33a-5p, miR-143, miR-223. Для 7 микроРНК либо в исследованиях изучалась разная форма микроРНК (miR-143-5p и miR-143-3p), либо в одной из двух работ не указана конкретная форма микроРНК (miR-223, miR-122, miR-200c, miR-223, miR-24, miR-486, miR-92a).

Для 5 из 14 микроРНК (miR-126-3p, miR-133a-3p, miR-155-5p, miR-200c, miR-24), показавших связь с СГХС более чем в одном исследовании, уровень экспрессии оценивался только в двух исследованиях, в то время как значимые различия были получены только в одном из них. В связи с тем, что группы сравнения и биологический материал в этих работах различались, сравнить полученные результаты не представлялось возможным [22]. Согласно результатам различных исследований уровень экспрессии микроРНК, полученной из различных биообразцов, несопоставим даже при использовании образцов от одного и того же человека [23, 24].

Только для 3 микроРНК (miR-122, miR-486, miR-92a) были получены значимые различия в уровне экспрессии в группах сравнения более чем в одном из исследований.

МикроРНК miR-122 была изучена в 5 исследованиях, однако в 2-х из них не указана конкретная форма микроРНК [16, 21], а в 3-х не было найдено значимых различий между группами сравнений [16,

Таблица 1

Исследования, включенные в анализ

Исследование	Материал	Размер выборки, n	Описание выборки	Метод	Количество исследуемых микроРНК	МикроРНК со значимыми различиями в уровне экспрессии
de Gonzalo-Calvo D, et al. (2017) [14]	гладкомышечные клетки коронарных артерий; микровезикулы и экзосомы плазмы, высвобождаемые гладкомышечными клетками коронарных артерий; плазма крови	124	3 независимые выборки: 1) пациенты с HeFH с генетически подтвержденным вариантом в гене <i>LDLR</i> (n=25) и здоровые участники (n=25); 2) пациенты с HeFH с клиническим диагнозом согласно критериям MED-PED (n=12) и здоровые участники (n=12); 3) пациенты с предполагаемой ИБС (n=50).	кПЦР	30	miR-24-3p, miR-130a-3p (↓)
Scicali R, et al. (2019) [21]	ЛВП плазмы крови	67	Пациенты с HeFH с генетически подтвержденным вариантом в гене <i>LDLR</i> (n=67): с вариантом, приводящим к полной потере функции белка (n=32, <i>LDLR-null</i>), или с частичной потерей функции белка (n=35, <i>LDLR-defective</i>), из них с ACC3 — 12 и 9 человек, соответственно.	кПЦР	6	miR-486, miR-92a (↑)
Escate R, et al. (2021) [16]	плазма, экзосомы и микровезикулы плазмы крови	119	Пациенты с HeFH (n=89): с FH-CVE (n=42) и без них (FH-nCVE, n=47); здоровые родственники без СГХС и сердечно-сосудистых событий (nFH-nCVE, n=30).	кПЦР (377 микроРНК в экзосомах: n=12; 17 микроРНК в экзосомах, микровезикулах и плазме: n=72; 1 микроРНК в плазме: n=89).	10	miR-133a, miR-339-3p, miR-200c, miR-744, miR-130b, miR-425-5p, miR-324-5p, miR-660, miR-142-3p (↑); miR-122 (↓)
Wu Y, et al. (2021) [18]	цельная кровь	72	Пациенты с HoFH (n=52) и здоровые участники (n=20).	NGS (n=9), кПЦР (n=72)	2	miR-486-3p, miR-941 (↑)
Dlouha D, et al. (2023) [17]	плазма крови	12	Пациенты с HoFH (n=5) и HeFH (n=7) с генетически подтвержденным вариантом в гене <i>LDLR</i> .	кПЦР	23	miR-92a, miR-126, miR-181, miR-155 (↑)
Cione E, et al. (2024) [19]	лиофилизированная сыворотка крови	46	Пациенты с HoFH (n=16) и HeFH (n=15), здоровые участники (n=15).	Микрочипы (Nano-String Technology)	827	miR-604, miR-652-5p, miR-4451 (↑); miR-3140-3p, miR-550a-5p, miR-363-3p (↓); miR-1183, miR-1185-1-3p, miR-122-5p, miR-19a-3p, miR-345-3p, miR-34c-5p (↑)
Escate R, et al. (2024) [15]	плазма крови	86	Пациенты с генетически подтвержденным диагнозом HeFH (n=86): классифицированы в зависимости от наличия коронарной кальцификации (индекс Агастона) в группах FH-CCS (+) (наличие, n=37) и FH-CCS (–) (отсутствие, n=37).	Микрочипы (Affymetrix) (n=24), кПЦР	6	miR-193a-5p, miR-30e-5p, miR-6821-5p (↑)

Таблица 1. Продолжение

Исследование	Материал	Размер выборки, n	Описание выборки	Метод	Количество исследуемых микроРНК	МикроРНК со значимыми различиями в уровне экспрессии
de Freitas RCC, et al. (2025) [20]	внеклеточные везикулы плазмы крови	92	Пациенты с HeFH с генетически подтвержденным вариантом в гене <i>LDLR</i> (n=54) и здоровые участники (n=38).	NGS	2000	miR-122-5p, miR-21-5p (↑)

Примечание: ACC3 — атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание, ИБС — ишемическая болезнь сердца, кПЦР — количественная полимеразная цепная реакция, микроРНК — малые некодирующие молекулы рибонуклеиновой кислоты, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, CCS — coronary calcium score (индекс коронарного кальция), CVE — cardiovascular event (сердечно-сосудистое событие), FH-CCS (+) — пациенты с СГХС с наличием коронарной кальцификации (индекс Агастона), FH-CCS (–) — пациенты с СГХС без коронарной кальцификации (индекс Агастона), FH-CVE — пациенты с СГХС с преждевременным проявлением сердечно-сосудистых событий, FH-nCVE — пациенты с СГХС без преждевременного проявления сердечно-сосудистых событий, HeFH — гетерозиготная форма СГХС, HoFH — гомозиготная форма СГХС, *LDLR* — ген рецептора липопротеинов низкой плотности, *LDLR-defective* — вариант гена *LDLR*, приводящий к частичной потере функции белка, *LDLR-null* — вариант гена *LDLR*, приводящий к полной потере функции белка, MED-PED — Make Early Diagnosis-Prevent Early Death (американские критерии диагностики и профилактики ранней смерти), NGS — секвенирование следующего поколения, nFH-nCVE — здоровые родственники без СГХС и сердечно-сосудистых событий.

17, 21]. МикроРНК miR-122 выполняет различные функции, включая роль в апоптозе, воспалении, фиброзе, патологической гипертрофии и ремоделировании миокарда [25]. Для miR-122-5p показан повышенный уровень экспрессии в сыворотке в группе пациентов с СГХС по сравнению с контрольной группой здоровых участников [19]. Также был обнаружен более высокий уровень экспрессии для miR-122-5p во внеклеточных везикулах плазмы в группе пациентов с HeFH по сравнению с контрольной группой здоровых участников [20]. Однако, несмотря на повышенный уровень экспрессии в обоих исследованиях [19, 20], разный биологический материал не позволяет сравнивать их между собой.

Для микроРНК miR-486 значимые различия были получены в двух исследованиях [18, 21]. Ранее было показано, что при повышении уровня экспрессии miR-486 развивается гипертрофия мышц [26], а увеличение miR-486 в плазме у пациентов с острым инфарктом миокарда может отражать лежащую в основе гипертрофию сердца [27]. Повышенный уровень экспрессии miR-486 был обнаружен в ЛВП плазмы крови в группе пациентов с вариантом *LDLR*, приводящим к потере функции белка (*LDLR-null*) по сравнению с группой пациентов с вариантом гена *LDLR*, приводящим к частичной потере функции белка (*LDLR-defective*) [21]. Кроме того, повышенный уровень экспрессии был получен в группе пациентов с вариантом в гене *LDLR* и с атеросклеротическими ССЗ (ACC3) (*LDLR/ACC3*), а также в группе *LDLR-null/* без ACC3 по сравнению с группой *LDLR-defective/* без ACC3. Повышенный уровень экспрессии miR-486-3p был выявлен в крови пациентов HoFH по сравнению с контрольной группой здоровых участников [18]. Оба исследования различались как по

биологическому материалу, так и по группам сравнения пациентов.

Для микроРНК miR-92a значимые результаты были получены в 2-х [17, 21] из 3-х исследований [14, 17, 21]. Согласно ранее опубликованным данным, повышение экспрессии miR-92a под действием окисленных ЛНП сопровождается дисфункцией эндотелия, что определяет ее участие в атерогенезе [28].

Описан повышенный уровень экспрессии miR-92a (без указания конкретной формы микроРНК) в ЛВП плазмы крови в группе пациентов *LDLR-null* по сравнению с группой *LDLR-defective*, а также в группе *LDLR/ACC3* и в группе *LDLR-null/* без ACC3 по сравнению с группой *LDLR-defective/* без ACC3 [21]. Повышенный уровень экспрессии miR-92a-3p в плазме был получен в группе пациентов с HoFH по сравнению с группой HeFH [17]. В то же время, значимых различий в экспрессии miR-92a-3p между группами пациентов HeFH и здоровыми участниками показано не было [14].

Стоит отметить, что также было показано, что ЛВП-miR-486 и ЛВП-miR-92a были независимо связаны со скоростью пульсовой волны (СПВ) — инструментальным методом оценки жесткости артерий [21], которая является независимым фактором риска сердечно-сосудистых событий и смерти у пациентов с подозрением на ИБС [29]. У пациентов из группы *LDLR-null* СПВ была выше, чем у пациентов из группы *LDLR-defective*. Однако из-за ограничений исследования авторы не могли установить причинно-следственную связь и временную зависимость между ЛВП-miR-486 и ЛВП-miR-92a, с одной стороны, и возможными изменениями СПВ, с другой [21].

Одним из основных ограничений исследований, включенных в обзор, является отсутствие поправки на множественные сравнения, проведение

Таблица 2

МикроРНК, экспрессия которых изучалась
у пациентов с СГХС более чем в одном исследовании

МикроРНК	Идентификатор в исследовании	Направление экспрессии в группах сравнения	Исследование
miR-122	miR-122	Нет значимых различий.	[16]
	miR-122	Нет значимых различий.	[21]
	miR-122-5p	Повышенный уровень экспрессии в сыворотке крови в группе пациентов с СГХС по сравнению с контрольной группой здоровых участников.	[19]
	miR-122-5p	Нет значимых различий.	[17]
	miR-122-5p	Повышенный уровень экспрессии во внеклеточных везикулах плазмы крови в группе пациентов с HeFH по сравнению с контрольной группой здоровых участников.	[20]
miR-126-3p	miR-126-3p	Повышенный уровень экспрессии в группе пациентов HoFH по сравнению с HeFH.	[17]
	miR-126-3p	Нет значимых различий.	[14]
miR-133a-3p	miR-133a-3p	Повышенный уровень экспрессии в плазме крови в группе пациентов FH-CVE по сравнению с группой FH-nCVE и nFH-nCVE.	[16]
	miR-133a-3p	Нет значимых различий.	[14]
miR-143	miR-143-3p	Нет значимых различий.	[14]
	miR-143-5p	Нет значимых различий.	[17]
miR-146a-5p	miR-146a-5p	Нет значимых различий.	[17]
	miR-146a-5p	Нет значимых различий.	[14]
miR-155-5p	miR-155-5p	Повышенный уровень экспрессии в плазме крови в группе пациентов HoFH по сравнению с HeFH.	[17]
	miR-155-5p	Нет значимых различий.	[14]
miR-17-5p	miR-17-5p	Нет значимых различий.	[14]
	miR-17-5p	Нет значимых различий.	[17]
miR-200c	miR-200c	Повышенный уровень экспрессии в плазме в группе FH-CVE по сравнению с nFH-nCVE.	[16]
	miR-200c-3p	Нет значимых различий.	[14]
miR-21-5p	miR-21-5p	Нет значимых различий.	[20]
	miR-21-5p	Нет значимых различий.	[17]
	miR-21-5p	Нет значимых различий.	[14]
miR-223	miR-223	Нет значимых различий.	[21]
	miR-223-3p	Нет значимых различий.	[14]
miR-24	miR-24	Нет значимых различий.	[21]
	miR-24-3p	Сниженный уровень экспрессии в микровезикулах плазмы крови, полученных из гладкомышечных клеток коронарных артерий, в группе пациентов HeFH по сравнению с контрольной группой здоровых участников.	[14]
miR-33a-5p	miR-33a-5p	Нет значимых различий.	[14]
	miR-33a-5p	Нет значимых различий.	[17]
miR-486	miR-486	Повышенный уровень экспрессии в ЛВП-частицах плазмы крови в группе пациентов <i>LDLR-null</i> по сравнению с <i>LDLR-defective</i> ; а также в группе <i>LDLR</i> /ASCVD и в группе <i>LDLR-null</i> /без ASCVD по сравнению с группой <i>LDLR-defective</i> /без ASCVD.	[21]
	miR-486-3p	Повышенный уровень экспрессии в крови в группе пациентов HoFH по сравнению с контрольной группой здоровых участников.	[18]
miR-92a	miR-92a	Повышенный уровень экспрессии в ЛВП-частицах плазмы крови в группе пациентов <i>LDLR-null</i> по сравнению с <i>LDLR-defective</i> ; а также в группе <i>LDLR</i> /ASCVD и в группе <i>LDLR-null</i> /без ASCVD по сравнению с группой <i>LDLR-defective</i> /без ASCVD.	[21]
	miR-92a-3p	Повышенный уровень экспрессии в плазме в группе пациентов с HoFH по сравнению с HeFH.	[17]
	miR-92a-3p	Нет значимых различий.	[14]

Примечание: АССЗ — атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛВП — липопротеины высокой плотности, микроРНК — малые некодирующие молекулы рибонуклеиновой кислоты, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, FH-CVE — пациенты с СГХС с преждевременным проявлением сердечно-сосудистых событий, FH-nCVE — пациенты с СГХС без преждевременного проявления сердечно-сосудистых событий, HeFH — гетерозиготная форма СГХС, HoFH — гомозиготная форма СГХС, *LDLR* — ген рецептора липопротеинов низкой плотности, *LDLR-defective* — вариант гена *LDLR*, приводящий к частичной потере функции белка, *LDLR-null* — вариант гена *LDLR*, приводящий к полной потере функции белка, nFH-nCVE — здоровые родственники без СГХС и сердечно-сосудистых событий.

которой необходимо при статистическом анализе в области количественной генетики [30]. Отсутствие поправки приводит к завышению уровня значимости и нахождению большого числа ложных ассоциаций. Ни в одной из рассмотренных выше работ поправка не была корректно проведена. Таким образом, обсуждаемые в настоящей работе различия в найденных ассоциациях могут объясняться тем, что большинство этих ассоциаций — ложные обнаружения по причине неудовлетворительного статистического анализа.

Так, Escate R, et al. упоминают необходимость поправки на множественные сравнения, однако не применяют её при анализе дифференциальной экспрессии микроРНК между группами [16]. Отсутствие поправки и сложный дизайн анализа ставят под сомнение валидность полученных результатов. В цитируемой работе исследовали две выборки: на первой искали микроРНК, экспрессия которых значимо ассоциирована с СГХС, на второй валидировали полученные ассоциации. Расчёт показывает, что применение стандартной поправки к валидационной выборке привело бы к потере статистической значимости всех заявленных ассоциаций (скорректированные p -значения были бы $>0,05$). Дополнительные методологические вопросы вызывает процедура отбора микроРНК, ассоциированных с сердечно-сосудистыми конечными точками, которая также проводилась без учёта множественных сравнений. В итоге получилось, что абсолютная концентрация микроРНК miR-133a разделила участников на две подгруппы, в которых при 8-летнем наблюдении было достигнуто 20 и 50% конечных точек, соответственно. Однако столь значимый размер эффекта, не подтверждённый в последующих независимых исследованиях, требует осторожной интерпретации.

Аналогичные методологические ограничения характерны и для Dlouha D, et al.: отсутствие поправки на множественные сравнения при анализе экспрессии микроРНК в различных группах; использование корреляционного анализа Пирсона на малой выборке ($n=12$) без должного обоснования

нормальности распределения; отсутствие непараметрических методов, рекомендованных для анализа данных по экспрессии микроРНК [17]. Эти недостатки существенно снижают достоверность полученных результатов, что лишний раз подтверждает важность следования методологическим стандартам при изучении микроРНК.

Заключение

Использование уровней экспрессии микроРНК в качестве дополнительного критерия для стратификации сердечно-сосудистого риска у больных СГХС представляет собой перспективное направление фундаментальных исследований. Проведенный анализ опубликованных работ выявил существенные методологические ограничения, включая значительную разнородность в дизайне, проявляющуюся в различии сравниваемых групп, использовании различных типов биологического материала и нестандартизированных методов анализа. Серьёзной проблемой является недостаточное внимание к статистической обработке данных, в частности отсутствие поправок на множественные сравнения и ограниченный размер выборок. Особую обеспокоенность вызывает низкая воспроизводимость результатов, поскольку большинство исследуемых микроРНК были описаны лишь в единичных работах без последующей независимой репликации. Все вышеперечисленное свидетельствует о необходимости проведения крупных исследований со строгой стандартизацией всех этапов работы — от унифицированных протоколов забора и биобанкирования образцов до централизованного лабораторного анализа с применением корректных статистических методов. Комплексный подход позволит точно оценить диагностическую и прогностическую ценность микроРНК у данной категории пациентов и открыть путь для их внедрения в клиническую практику.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Meshkov AN, Ershova AI, Kiseleva AV, et al. The prevalence of heterozygous familial hypercholesterolemia in selected regions of the Russian federation: The FH-ESSE-RF study. *J Pers Med*. 2021;11:464. doi:10.3390/jpm11060464.
2. Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, et al. Familial hypercholesterolemias: prevalence, genetics, diagnosis and screening recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2011;5:S9-17. doi:10.1016/j.jacl.2011.03.452.
3. Meshkov AN, Mikhailina VI, Smetnev SA, et al. Clinical manifestations and efficacy of lipid-lowering therapy in a double heterozygous patient with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis and dyslipidemias*. 2023;3(52):53-8. (In Russ.) Мешков А. Н., Михайлина В. И., Сметнев С. А. и др. Клинические проявления и эффективность гиполипидемической терапии у пациентки — двойной гетерозиготы с семейной гиперхолестеринемией. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2023;3(52):53-8. doi:10.34687/2219-8202.jad.2023.03.0007.
4. Di Taranto MD, Fortunato G. Genetic heterogeneity of Familial Hypercholesterolemia: Repercussions for molecular diagnosis. *Int J Mol Sci*. 2023;24:3224. doi:10.3390/ijms24043224.
5. Ezhov MV, Kukharchuk VV, Sergienko IV, et al. Disorders of lipid metabolism. *Clinical Guidelines 2023. Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5471. (In Russ.) Ежов М. В., Кухарчук В. В.,

- Сергиенко И.В., и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. Российский кардиологический журнал. 2023;28(5):5471. doi:10.15829/1560-4071-2023-5471.
6. Sergienko IV, Meshkov AN, Alieva AS, et al. Possibilities of genetic diagnosis for determining treatment tactics in patients with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis and dyslipidemias*. 2023;4(53):5-17. (In Russ.) Сергиенко И.В., Мешков А.Н., Алиева А.С. и др. Возможности генетической диагностики для определения тактики лечения у пациентов с семейной гиперхолестеринемией. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2023;4(53):5-17. doi:10.34687/2219-8202.jad.2023.04.0001.
 7. Konovalov GA, Kukharchuk VV, Pokrovskiy SN. Extracorporeal treatment of Refractory dyslipidemia. *Atherosclerosis and dyslipidemias*. 2010;1(1):37-48. (In Russ.) Коновалов Г.А., Кухарчук В.В., Покровский С.Н. Экстракорпоральные методы лечения рефрактерных дислипидемий. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2010;1(1):37-48.
 8. EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). Global perspective of familial hypercholesterolaemia: a cross-sectional study from the EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). *Lancet*. 2021;398:1713-25. doi:10.1016/S0140-6736(21)01122-3.
 9. Sohel MH. Extracellular/circulating MicroRNAs: Release mechanisms, functions and challenges. *Achieve Life Sci*. 2016;10:175-86. doi:10.1016/j.als.2016.11.007.
 10. O'Brien J, Hayder H, Zayed Y, et al. Overview of MicroRNA biogenesis, mechanisms of actions, and circulation. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:402. doi:10.3389/fendo.2018.00402.
 11. Mohr AM, Mott JL. Overview of microRNA biology. *Semin Liver Dis*. 2015;35:3-11. doi:10.1055/s-0034-1397344.
 12. Creemers EE, Tijssen AJ, Pinto YM. Circulating MicroRNAs: Novel biomarkers and extracellular communicators in cardiovascular disease? *Circ Res*. 2012;110:483-95. doi:10.1161/circresaha.111.247452.
 13. Nishiguchi T, Imanishi T, Akasaka T. MicroRNAs and cardiovascular diseases. *Biomed Res Int*. 2015;2015:682857. doi:10.1155/2015/682857.
 14. de Gonzalo-Calvo D, Cenarro A, Garlaschelli K, et al. Translating the microRNA signature of microvesicles derived from human coronary artery smooth muscle cells in patients with familial hypercholesterolemia and coronary artery disease. *J Mol Cell Cardiol*. 2017;106:55-67. doi:10.1016/j.yjmcc.2017.03.005.
 15. Escate R, Padró T, Pérez de Isla L, et al. Circulating miR-6821-5p levels and coronary calcification in asymptomatic familial hypercholesterolemia patients. *Atherosclerosis*. 2024;392:117502. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2024.117502.
 16. Escate R, Padró T, Suades R, et al. High miR-133a levels in the circulation anticipates presentation of clinical events in familial hypercholesterolemia patients. *Cardiovasc Res*. 2021;117(1):109-22. doi:10.1093/cvr/cvaa039.
 17. Dlouha D, Blaha M, Huckova P, et al. Long-term LDL-apheresis treatment and dynamics of circulating miRNAs in patients with severe familial hypercholesterolemia. *Genes*. 2023;14:1571. doi:10.3390/genes14081571.
 18. Wu Y, Jiang L, Zhang H, et al. Integrated analysis of microRNA and mRNA expression profiles in homozygous familial hypercholesterolemia patients and validation of atherosclerosis associated critical regulatory network. *Genomics*. 2021;113:2572-82. doi:10.1016/j.ygeno.2021.05.036.
 19. Cione E, Mahjoubin-Tehran M, Bacchetti T, et al. Profiling of differentially expressed MicroRNAs in familial hypercholesterolemia via direct hybridization. *Noncoding RNA Res*. 2024;9:796-810. doi:10.1016/j.ncrna.2024.02.017.
 20. Freitas RCC de, Bortolin RH, Kuraoka S, et al. Integrative analysis of miRNAs and proteins in plasma extracellular vesicles of patients with familial hypercholesterolemia. *Clin Chim Acta*. 2025;568:120123. doi:10.1016/j.cca.2025.120123.
 21. Scicali R, Di Pino A, Pavanello C, et al. Analysis of HDL-microRNA panel in heterozygous familial hypercholesterolemia subjects with LDL receptor null or defective mutation. *Sci Rep*. 2019;9:20354. doi:10.1038/s41598-019-56857-2.
 22. Khan J, Lieberman JA, Lockwood CM. Variability in, variability out: best practice recommendations to standardize pre-analytical variables in the detection of circulating and tissue microRNAs. *Clin Chem Lab Med*. 2017;55:608-21. doi:10.1515/cclm-2016-0471.
 23. Chan S-F, Cheng H, Goh KK-R, et al. Preanalytic Methodological Considerations and Sample Quality Control of Circulating miRNAs. *J Mol Diagn*. 2023;25:438-53. doi:10.1016/j.jmoldx.2023.03.005.
 24. Zhelankin AV, Iulmetova LN, Sharova EI. The Impact of the Anticoagulant Type in Blood Collection Tubes on Circulating Extracellular Plasma MicroRNA Profiles Revealed by Small RNA Sequencing. *Int J Mol Sci*. 2022;23(18):10340. doi:10.3390/ijms231810340.
 25. Liu Y, Song J-W, Lin J-Y, et al. Roles of MicroRNA-122 in cardiovascular fibrosis and related diseases. *Cardiovasc Toxicol*. 2020;20:463-73. doi:10.1007/s12012-020-09603-4.
 26. Small EM, O'Rourke JR, Moresi V, et al. Regulation of PI3-kinase/Akt signaling by muscle-enriched microRNA-486. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107:4218-23. doi:10.1073/pnas.1000300107.
 27. Hsu A, Chen S-J, Chang Y-S, et al. Systemic approach to identify serum microRNAs as potential biomarkers for acute myocardial infarction. *Biomed Res Int*. 2014;2014:418628. doi:10.1155/2014/418628.
 28. Loyer X, Potteaux S, Vion A-C, et al. Inhibition of microRNA-92a prevents endothelial dysfunction and atherosclerosis in mice. *Circ Res*. 2014;114:434-43. doi:10.1161/CIRCRESAHA.114.302213.
 29. Hametner B, Wassertheurer S, Mayer CC, et al. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular events and mortality in patients undergoing coronary angiography: A comparison of invasive measurements and noninvasive estimates. *Hypertension*. 2021;77:571-81. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15336.
 30. Goeman JJ, Solari A. Multiple hypothesis testing in genomics. *Stat Med*. 2014;33:1946-78. doi:10.1002/sim.6082.